FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1936 N° 20

THÈSE

en vue de l'obtention du Doctorat en Médecine

présentée par

M. LANG Joseph

né le 7 novembre 1908 à ROTTELSHEIM (Bas-Rhin)

Les modifications de quelques glandes à secrétion interne: thyroïde, parathyroïde et surrénale après la dérivation biliaire expérimentale

Président: M. LERICHE, Professeur

Imprimerie Argentoratum,
Strasbourg.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1936 N° 20

THÈSE

en vue de l'obtention du Doctorat en Médecine

présentée par

M. LANG Joseph

né le 7 novembre 1908 à ROTTELSHEIM (Bas-Rhin)

Les modifications de quelques glandes à secrétion interne: thyroïde, parathyroïde et surrénale après la dérivation biliaire expérimentale

---

Président: M. LERICHE, Professeur

Imprimerie Argentoratum,
Strasbourg.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FORSTER ✲ ⚜ I.
Assesseur		WEILL ⚜ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ⚜ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⚜ I
Histologie		BOUIN O. ✲ ⚜ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⚜ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⚜ I.
Chimie biologique		NICLOUX O. ✲ ⚜ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⚜ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ⚜ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⚜ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⚜ I
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⚜ I.
		AMBARD ✲ ⚜ I.
Clinique chirurgicale		LERICHE ✲ ⚜ I.
		STOLZ ✲ ⚜ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⚜ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⚜ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⚜ I.
Clinique neurologique		BARRE ✲ ⚜ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⚜ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⚜ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✲ ⚜ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		FONTES ⚜ A.

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ⚜ I.
BELLOCQ ⚜ I.
GERY ⚜ I.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ⚜ A.
FONTAINE
GELMA ⚜ I.
GUNSETT ✲ ⚜
HAMM ✲
HANNS ✲ ⚜
HUMBERT ✲ ⚜ A.
KAYSER
KELLER ⚜ I.

MM. KREIS ⚜ A.
LARROUSSE ⚜ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✲ ⚜ A.
VAUCHER ✲ ⚜ I.
WEISS A. ⚜ A.
WAITZ
WOLF

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Agrégé libre: M. SIMON ✲ ⚜ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY ✲ ⚜ A.

Chargé d'un cours complémentaire: MM. MEYER M. ⚜ A., ROEDERER

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MON PERE ET A MA MERE

En faible témoignage de mon affection et de mon immense reconnaissance pour leurs sacrifices.

A MES SŒURS

A MES FRERES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LERICHE

Directeur de la Clinique Chirurgicale A de la

Faculté de Médecine de Strasbourg
Officier de la Légion d'honneur

qui nous a inspiré ce travail et qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse : qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. JUNG

Chef de Clinique Chirurgicale à la
Faculté de Médecine de Strasbourg

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail, les recherches personnelles qu'il a mises à notre disposition et les conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer au cours de sa réalisation.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR EHRET

Directeur du Service médical complémentaire

En témoignage de profond respect et de remerciement pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis notre entrée à son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NONNENMACHER

A MES JUGES

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine de Strasbourg

INTRODUCTION
HISTORIQUE

On sait que la dérivation biliare, c'est-à-dire le rejet complet de la bile et de tous ses constituants au dehors de l'organisme entraîne certaines modifications dont les mieux étudiées jusqu'ici ont été les modifications du squelette.

C'est au physiologiste français *Doyon* que revient le mérite d'avoir pour la première fois noté ces modifications osseuses. Son observation est très démonstrative :

A une chienne de deux ans il a établi une fistule biliaire. Après une certain temps, l'animal ne pouvait plus ni marcher ni se tenir debout. Il est mort dix mois plus tard avec des symptômes d'ostéoporose. L'examen microscopique des os a donné les résultats suivants : Espaces agrandies, lamelles minces, en partie remplies par une substance hyaline, rouge, légèrement fibrillaire, remplaçant la partie calcaire.

Cinq ans plus tard, *Pavlow* fit les mêmes constatations. En effet Pavlow a étudié les effets de la dérivation des différents sucs digestifs. En 1905 il en rendait compte à la Sté. médicale de St. Petersbourg. Il avait observé des symptômes particuliers chez des chiens auxquels il avait établi des fistules biliaires, pancréatiques ou intestinales : les animaux montraient quelques mois après une limitation croissante de leurs mouvements. Ils ne sautaient plus, ils ne couraient plus, et avaient une dé-

marche traînante. Peu à peu ils ne pouvaient plus se lever et quand on les y obligeait ils avaient de la peine à se recoucher pour rester finalement étendus. Les mouvements de la tête seule persistaient, et les animaux s'intéressaient d'ailleurs vivement à ce qui se passait autour d'eux. L'appetit restait bon. A l'autopsie Pavlow trouvait un ramollissement intense des os, à un tel point que la colonne vertébrale pouvait être facilement coupée au couteau. Aux extrémités osseuses il n'y avait aucune résorption. Ces symptômes étaient particulièrement fréquents et très prononcés après la dérivation biliaire.

En 1907, *Looser* a publié l'observation de deux chiens qui avaient une fistule pancréatique et biliaire pendant un an. Il a longuement insisté sur les modifications du squelette où il trouvait macroscopiquement un ramollissement intense du tissu spongieux. Ce ramollissement intéressait la colonne dorsale et sacrée, de même les os du crâne. La consistance du tissu spongieux était très diminuée, tandis que le tissu compact était très mince. Les côtes étaient très flexibles et présentaient par endroits des fractures. Au microscopique, l'examen révélait «un processus atrophique très prononcé». L'apposition osseuse était très restreinte. Le tissu osseux lacunaire ne semblait pas augmenté tandis que le tissu ostéoïde était normal ou légèrement élargi. D'après lui il s'agit donc d'une simple «atrophie osseuse et non d'un processus rachitique ou ostéomalacique.»

Dietrich a étudié dix animaux porteurs d'une fistule biliaire. Lui encore trouve une raréfaction squeletique très prononcée, en partculier chez un animal qui survécut huit mois.

Seidel en 1910 publie en détail deux cas observés chez l'homme qui correspondent exactement aux observations précédentes :

Dans le premier cas, il s'agit d'une femme de 55

ans atteinte de calculs biliaires chez laquelle une cholécystostomie avait été pratiquée. Les calculs n'avaient pas été trouvés, une fistule biliaire persistait. La bile était déversée au dehors, et les selles étaient décolorées. L'état de la malade s'empirait ; une seconde intervention trois ans et demi après pour rétablir le courant biliaire normal, n'avait pas le succès voulu. La malade est morte 18 jours après l'opération.

Les modifications suivantes du squelette furent constatées à l'autopsie :

Les os longs étaient plus légers que normalement, se coupaient plus facilement aux extrémités. La corticale était d'un tiers plus mince, et le tissu n'était plus compact mais traversé par une masse de canalicules. On ne remarquait aucune apposition périostique mais des fractures de côtes à différents endroits.

Au point de vue microscopique : une ostéoporose avec une forte résorption poduite par les ostéoclastes et des canalicules très fines avec apposition osseuse normale sans formation de tissus ostéoïde.

Seidel soulevait la question du diagnostic différentiel avec l'ostéomalacie et avec l'atrophie osseuse présénile. Mais les renseignements cliniques dont il disposait ne lui permirent guère de le préciser.

Le deuxième cas très intéressant concerne un cas de fistule biliaire incomplète ayant persisté 14 mois.

Il s'agissait d'une femme de 57 ans atteinte de cho lélithiase avec ictère chez laquelle une cholécystectomie et cholédocotomie avec drainage consécutif avait été faite. La plaie était cicatrisée après quelques temps. Mais 3 mois plus tard une fistule biliaire s'était ouverte à travers la paroi abdominale. Il s'agissait d'une fistule incomplète, un léger écoulement de bile dans l'intestin persistait. Les selles n'étaient que légèrement colorées.

Les urines contenaient abondamment de pigments biliaires.

Quelques temps après, la femme se pleignait de douleurs particulières dans différentes régions du corps : d'abord à la poitrine, puis dans les cuisses, dans le bassin et les articulations en suite. Ce qui lui rendait la marche très difficile. La malade avait une démarche traînante, avançait à petits pas, comme si elle était atteinte d'une luxation congénitale de la hanche. Un an plus tard, la colonne vertébrale commençait à se déformer : une cyphoscoliose très prononcée en résultait.

A la suite elle se faisait hospitaliser dans un sanatorium et on la traitait par des rayons. Après un traitement de 2 mois les selles reprenaient tout d'un coup la couleur noire normale. Les graisses y ont disparu. La fistule biliaire donnait beaucoup moins. L'état général de la malade s'améliorait sensiblement, les douleurs dans les extrémités disparaissaient et les mouvements devenaient de plus en plus faciles.

En présence de ces symptômes cliniques : ramollissement des os, déformation du bassin, cyphoscoliose, en rapport avec une fistule biliaire et le rétablissement consécutif à un écoulement normal de la bile, l'auteur était convaincu qu'il s'agissait d'une ostéoporose provoquée par la dérivation biliaire, basée sur une augmentation du processus de résorption ostéoclastique.

Au sujet de ces troubles osseux aucune explication satisfaisante n'a été donnée. Pour Pavlow il s'agissait de troubles digestifs, pour d'autres d'une mauvaise résorption des sels calcaires. Ils n'avaient pas cherché à en saisir le mécanisme intime. Celui-ci est en réalité fort complexe, car c'est une question de pathologie générale qui nécessite de nouvelles analyses. Les phénomènes de la digestion sur lesquelles Pavlow avait porté toute son attention, sont loin d'être seuls en cause.

En réalité il est à prévoir qu'il y a d'autres modifications organiques ou fonctionnelles à la suite des déperditions prolongées de la bile. Il y en a particulièrement aux *glandes endocrines*.

Dietrich avait bien observé une hyperplasie des parathyroïdes après une dérivation biliaire sur un chien, mais il ne lui avait attribué aucun rôle dans l'affection osseuse.

Tammann lui aussi a constaté cette hypertrophie après dérivation biliaire expérimentale.

Altenburger en 1926 a examiné sur des chiens et des chats l'influence de la ligature du cholédoque ou de la fistule biliaire sur la structure microscopique de la thyroïde, de l'hypophyse et de la surrénale : Des modifications notables n'avaient lieu que dans la glande thyroïde. Après la ligature du cholédoque, l'épithélium folliculaire a diminué très nettement de hauteur et par endroits on y apercevait des gouttelettes de colloïde. Ce dernier phénomène ne se montrait que chez le chien. Le contenu folliculaire, la substance colloïde, se colorait très fortement tandis qu'une partie des vaisseaux lymphatiques se remplissait de colloïde. Après fistule biliaire, le protoplasme et les noyaux diminuaient énormément de hauteur. Leur structure normale était détruite. Leur coloration restait très faible, à de nombreux endroits se montraient entre les follicules des septas très minces où les noyaux avaient disparu totalemnt ou en partie. Les follicules s'agrandissaient notablement peut-être par suite de la fusion de plusieurs follicules. La coloration de leur contenu était très faible.

L'hypophyse montrait, après ligature du cholédoque, des modifications dans la partie antérieure. Les cellules éosinophiles se multipliaient, devenaient plus hautes, leur coloration plus intense.

Il ne trouvait aucun changement dans les glandes surrénales.

Hurthle en 1928 a constaté qu'après passage des éléments biliaires dans le sang, la glande thyroïde avait tendance à sécréter en abondance de la substance colloïde. Plusieurs jours après une ligature du cholédoque ces phénomènes étaient visibles. La colloïde se colorait plus fortement; dans l'épithélium folliculaire il y avait des amas de gouttelettes de colloïde. Une grande quantité de cette substance était contenue dans les vaisseaux lymphatiques de la glande.

Après dérivation biliaire l'effet était le contraire. L'épithélium s'aplatissait, la coloration de la colloïde diminuait tandis que les follicules augmentaient énormément de volume.

En 1931 *Lœwy* a repris la question et a rendu un compte détaillé de son étude expérimentale effectuée sur le chien.

Après 15 mois d'une dérivation expérimentale totale de la bile hors du tube digestif, par anastomose cholédoco-urétérale, il avait constaté une ostéomalacie avec hypertrophie des parathyroïdes. Le squelette présentait des modifications importantes. Les côtes étaient très flexibles et pouvaient facilement être coupées sans être brisées, comme du cartilage. A plusieurs points de leur longueur elles présentaient des nouures qui paraissaient être des cals d'anciennes fractures.

En sectionnant longitudinalement le fémur, il avait constaté à l'œil nu une raréfaction osseuse, surtout visible à la diaphyse.

Les glandes thyroïdes étaient de volume normale.

Les parathyroïdes étaient régulièrement hypertrophiées.

Au point de vue histologique «une ostéomalacie à début excentrique, processus de résorption osseuse par pure décalcification sans ostéoclastes.

Les parathyroïdes étaient augmentées régulièrement de volume. Quant à l'examen histologique Lœwy écrit textuellement : «On se trouve en présence d'un tissu formé de boyaux cellulaires anastomosés, très denses et présentant un stroma conjonctivo-vasculaire proportionnellement peu important. Le noyau des cellules se trouve au voisinage immédiat des septas conjonctifs, on ne constate nulle part de lumières et on ne découvre pas de cellules oxyphiles. Par rapport aux parathyroïdes de chiens normaux, la différence est frappante : il existe une hyperplasie considérable des éléments glandulaires tandis que le stroma reste normal. Il n'existe aucune réaction inflammatoire et aucune production colloïdale.»

Le corps thyroïde d'après lui ne présente aucune anomalie.

Les dosages successifs du calcium du sang total ont été effectués. Il résulte des chiffres que le taux de calcium n'a varié que dans des limites très étroites.

Signalons enfin les travaux de deux auteurs italiens *Amorosi* et *Latteri* qui ont observé sur des chiens et sur des cas cliniques que la dérivation totale de la bile pendant 2 et 3 mois a pour conséquence un amaigrissement lent et très marqué suivi d'une cachexie mortelle. Tous les symptômes de cachexie disparaissaient après rétablissement du courant biliaire dans l'intestin.

Amorosi a donné des renseignements sur les modifications des organes comme le foie, la rate, le pancréas, les reins, les surrénales, la thyroïde, les parathyroïdes et os.

De tout ce que nous venons de voir, il résulte que ces troubles osseux et endocriniens, sont connus au point

de vue expérimental et au point de vue clinique. Les observations le prouvent.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour donner une explication de tous ces phénomènes : troubles osseux d'un côté, modifications des glandes endocrines de l'autre. D'après les uns il y a, à la suite de la dérivation biliaire, le rejet dans les fécès des grandes quantités de calcium avec les graisses par suite de leur mauvaise absorption. D'après les autres, la fistule biliaire modifie l'équilibre acido-basique du sang ; et l'on sait que l'acidose est un facteur de résorption osseuse.

D'autres admettent que la mauvaise digestion des graisses compromet l'utilisation de la vitamine D nécessaire à l'absorption du calcium.

D'après Lœwy la perte de calcium moléculaire et un déséquilibre ionique du sérum paraissent être la cause de l'hyperplasie des parathyroïdes. La sécrétion exagérée des parathyroïdes entraîne la mobilisation du calcium bloqué dans les épiphyses et l'ostéomalacie.

Mr. le Professeur Leriche nous a incité à faire de nouvelles recherches au sujet de la dérivation biliaire et à étudier particulièrement les modifications des glandes à sécrétion interne. Ces modifications, en effet, peuvent avoir une influence considérable sur l'organisme. Certaines lésions de ces glandes une fois établies, il peut y avoir un rétentissement secondaire sur le squelette, les vaisseaux et d'autres tissus. L'étiologie de ces troubles est bien la dérivation biliaire. Mais il se peut que d'autres lésions s'établissent par l'intermédiaire des modifications des glandes à sécrétion internes absolument insoupçonnées et qui méritent à être connues.

CHAPITRE Ier.

REALISATION DE LA DERIVATION BILIAIRE.

Nos expériences ont porté sur 20 chiens que nous avons opéré en collaboration avec le Dr. A. Jung et Surreya Cémil.

Les chiens ont été anesthésiés par injection de morphine et de somnifène. Le cholédoque est coupé près de son insertion duodénale. L'extrémité inférieure est liée; dans l'extrémité supérieure est introduite une canule en verre à laquelle fait suite un tube de caoutchouc de 10 centimètres de longueur. Celui-ci est relié à l'uretère droit par intermédiaire d'une 2ème canule en verre.

Dans quelques cas le cholédoque, trop mince, s'est mal prêté à l'introduction de la canule. Il est alors sectionné entre 2 ligatures et c'est par la vésicule biliaire que le drainage est réalisé. Dans plusieurs cas, l'implantation dans l'uretère a été remplacée par l'implantation dans la vessie.

Le mode opératoire est donc assez semblable à celui de Tammann ou de Lœwy.

Les chiens ainsi préparés rejetaient toute leur bile avec les urines. Les selles étaient entièrement décolorées.

Au début de l'expérience les animaux se mon-

traient assez voraces. Au bout de plusieurs semaines, ils se contentaient de la nourriture normale.

Les animaux ont reçu une alimentation banale sans restriction aucune. La plupart maigrissait considérablement. Quelques-uns gardaient un bon état général étonnant. Il restaient en vie plusieurs mois et quelques-uns survivaient jusqu'à 1 an et 1 an et demi. Notre travail se base sur les constatations faites chez des animaux morts ou sacrifiés après des délais de 3 jours jusqu'à un an après l'opération.

CHAPITRE II.

QUE SIGNIFIE LA PERTE DE LA BILE POUR L'ORGANISME?

La bile neutralise les acides qui proviennent de l'estomac ou qui sont produits dans l'intestin par le dédoublement des graisses neutres. Elle renforce l'action de certains ferments, comme la lipase pancréatique et la lipase intestinale.

Elle favorise la transformation et surtout l'absorption des graisses.

Elle s'oppose à l'action coagulante de la mucinase et empêche la précipitation et la concrétion du mucus produit dans les parties supérieures de l'intestin. Elle entrave la putréfaction intestinale et, si elle ne possède de pouvoir antiseptique, elle modifie néanmoins le fonctionnement des bactéries putréfactives et neutralise les poisons qu'elles élaborent.

Les éléments caractéristiques de la bile sont les pigments biliaires : la bilirubine, l'urobiline, les sels biliaires dont les plus importants sont le glycocholate et le taurocholate de soude, la cholestérine et enfin les sels minéraux.

Donnons un petit aperçu sur chacun de ces consti-

tuants pour insister plus profondément sur la cholestérine et les sels minéraux.

Pigments biliaires.

La bilirubine. — La bilirubine est formée au dépend de l'hémoglobine libérée par hémolyse. Le lieu de formation est un sujet de discussion. D'après les uns elle a une origine hépatique. La cellule hépatique sécrète et excrète les pigments biliaires. Pour d'autres elle aurait une origine extrahépatique. Les pigments se seraient formés en dehors du foie et celui-ci n'aurait d'autre rôle que de les excréter. Quoi-qu'il en soit, elle se trouve dans le sang à un taux relativement constant et le sérum sanguin lui doit sa couleur.

La bilirubine est éliminée par la bile dans l'intestin où elle est en partie résorbée et en partie transformée en stercobiline qui est éliminée.

Son rôle exacte est mal connu. Elle se présente comme un déchet toxique que l'organismue élimine constamment. Elle a un effet hypothermique et détermine des troubles nerveux ; mais il n'est pas certain que là se borne le rôle de la bilirubine.

Urobiline. — La bile renferme un autre pigment, l'urobiline et son chromogène incolore.

On admet d'une part que c'est un produit de réduction de la bilirubine. D'autre part elle peut dériver de l'hématine par réduction.

Pour les classiques, l'urobiline se forme dans l'intestin par réduction bactérienne de la bilirubine. Résorbée par l'intestin elle retournerait au foie en parcourant ainsi un cycle antérohépatique.

Aujourd'hui on incline à penser qu'elle prend naissance dans de nombreux tissus.

L'urobiline s'élimine en partie par le rein. C'est un pigment plus diffusible et moins toxique que la bilirubine. C'est peut-être une des raisons de sa formation dans l'organisme.

Sels biliaires.

Les plus importants parmi les sels biliaires sont le *glycocholate et le taurocholate de soude.*

Ils sont formés par l'union de l'acide cholalique avec un aminoacide, le glycocolle et la taurine.

Les acides sont des produits d'oxydation du cholestérol par le foie. Le glycocolle et la taurine prennent naissance dans la dégradation des protéines.

Les sels biliaires sont éliminés par la bile dans l'intestin. La plus grande partie est absorbée par la muqueuse intestinale et retourne au foie. Ainsi se trouve réalisée la circulation entéro-hépatique.

Leur rôle physiologique est complexe. En plus de leur action cholérétique, ils interviennent dans la digestion des graisses en renforçant l'action de la lipiase pancréatique pour la saponification. En solution aqueuse ils dissolvent les savons et les acides gras et favorisent l'absorption intestinale des graisses. Acidifiés par l'acide chlorhydrique ils précipitent les albumines et renforcent l'action de la trypsine pancréatique. Ils favorisent enfin la dissolution de la cholestérine dans la bile.

Cholestérine. — C'est un lipoïde non phosphoré qui paraît avoir dans l'organisme une origine exogène alimentaire et une origine endogène. Les capsules surrénales et les corps jaunes semblent jouer un rôle important dans son métabolisme.

Quelque soit son origine, on la rencontre dans presque tous les tissus et liquides de l'organisme.

Le taux sanguin en est relativement constant. Le maintien de ce taux constant paraît dépendre du bon fonctionnement des surrénales, foie et diverses glandes.

Elle est éliminée soit par la bile, soit directement par l'intestin. Ce n'est pas seulement un produit de déchet. Elle semble jouer un rôle important dans la nutrition et l'utilisation des radiations ultra-violettes.

Pour ce qui concerne la teneur en cholestérine de la bile voici les chiffres d'après différents auteurs :

D'après Doyon et Dufourt :

Cholesterine de la bile fistulisée chez le chien :
0,19 à 0,39.
Cholestérine de la bile vésiculaire :
1,1 et 1,3.

Chez l'homme :

Bile fistulisée, cholestérine :
0,45 (Robertson).
0,25 — 0,60 (Bacmeister).
0,6 — 1,60 (Hamarsten).
0,85 — 1,65 (Bonnanni).
Bile vésiculaire : cholestérine :
1,6 — 2,6 (Frérichs).
1,58 (Mac Nee).
1,5 — 1,6 (Grigaut).
2,5 (Trifanowski).
Chez l'enfant la proportion est plus élevée :
3,4 (Baginski et Sommerfeld).

En 24 heures la bile déverse dans l'intestin 6 à 7 gr. de cholestérine. Une partie est éliminée par les fécès à l'état de déshydrocholestérine.

Une certaine quantité est absorbée dans l'intestin et

semble jouer un rôle important qu'à l'instant actuel nous ne sommes pas encore en état de définir.

Les sels minéraux.

Les sels minéraux que contient la bile humaine sont à l'état soluble et insoluble et représentent d'après Frérichs Jacobson, Hammarsten un taux qui varie entre 7 et 8 gr. par litre. Ce chiffre est à peu près le même pour la bile vésiculaire que pour la bile fistulisée.

Ce sont surtout 2 de ces sels qui retiennent notre attention : d'une part le phosphore, d'autre part le calcium.

Le phosphore se trouve dans la bile à l'état de PO^4NA^3, de $(PO^4)^2CA^3$, $P^2O^7MG^2$, PO^4Fe, ce qui représente à peu près d'après Frérichs 691 milligrammes pour la bile vésiculaire, 282 milligrammes pour la bile fistulisée par litre de bile.

Chez le chien l'auteur a trouvé une teneur moins importante : 17,4 milligr. par litre de bile vésiculaire, 11,12 par litre de bile fistulisée.

Ces chiffres correspondent à peu près aux données de Grassheim qui a trouvé 11 milligr. par litre de bile fistulisée chez le chien après lui avoir lié le cholédoque, appliqué une fistule vésiculaire et fait le calcul d'après la méthode de Kleinmann. Après 20 jours d'expérience le phosphore avait diminué de 1/5 de la teneur au début.

La teneur en calcium de la bile humaine d'après Frérichs et Jacobson et de 464,8 milligr. par 1 litre de bile vésiculaire. 143 milligr. par litre de bile fistulisée.

La bile vésiculaire de chien d'après Hoppe Seyler contient 25,6 milligr. par litre de bile, tandis que la bile fistulisée contient 20,79 milligr. par litre.

D'après Guassordo Guido, le taux de calcium excrété normalement par la bile est de 215 milligr. Il a

constaté que sur des chiens fistulisés auxquels il a administré du lactate de calcium soit par la bouche soit par injection, la teneur de calcium dans la bile augmentait même dans le cas où une parathyroïdectomie a été pratiquée.

De même Ippotnongi Toragi a constaté que l'excrétion calcaire par la bile est très importante. Il a contrôlé dans de nombreuses expériences sur des lapins fistulisés la teneur de calcium vésiculaire avant et après l'injection de $CACL^2$ et a constaté que la bile déversait 40% de calcium de l'urine.

Gillert Ernst a trouvé même un taux plus grand. Le calcium excrété par la bile était à peu près 2/3 de la masse de calcium excrété par le rein.

Ces dernières années on a beaucoup travaillé et discuté sur l'excrétion de *iode* par la bile.

D'après Maruno Joshimasa la bile de lapin à l'état normal ne contient pas d'iode. Des composés anorganiques d'iode comme le KJ-NAJ-CAJ ont été injectés à des animaux et on a constaté que NAJ a été excrété en plus grande quantité par la bile. Le KJ par l'urine. Des composés organiques c'est le tétraiode qui est le plus excrété par la bile.

Plus récemment Elmer et Lucynsky de Paris ont trouvé la teneur en iode de la bile à une constante très basse. L'expérience a porté sur des lapins et a montré que la teneur en iode dépendait de l'ingestion alimentaire, qu'à ce moment elle se montrait très forte.

***

De ce qui précède plusieurs points méritent d'être mis particulièrement en lumière.

D'une part une grande partie des éléments importants que comporte la bile est réabsorbée par l'intestin et retourne par l'intermédiaire de la veine porte au foie. C'est la circulation entéro-hépatique.

D'autre part nous voyons à la suite des déperditions de la bile de l'organisme, combien de troubles peuvent en résulter.

D'abord les troubles de la digestion, puis les troubles du métabolisme du calcium qui lui, particulièrement semble affecté : D'abord par suite de la mauvaise absorption des graisses, il y a rejet dans le fécès de grandes quantités de calcium avec les graisses saponifiées. Ensuite par la mauvaise digestion des graisses l'utilisation de la vitamine D nécessaire à l'absorption est diminuée. Enfin la bile elle-même renferme une quantité importante de calcium, entre 0,140 et 465 par litre, qui est à peu près la quantité journalière nécessaire pour maintenir un adulte en équilibre calcique. (Cette quantité varie selon les auteurs entre 0,200 et 0,500 grs pour Achart, entre 0,400 et 1 gr. pour d'autres.)

La fistule biliaire, en outre, modifie l'équilibre acido-basique du sang dans le sens d'une acidose. Or, on sait que celle-ci trouble les échanges calcaires car elle est un grand facteur de résorption osseuse.

Ces facteurs dont chacun nous parait avoir son importance agissant simultanément, nous ferons comprendre aisément l'influance considérable de la dérivation biliaire sur le squelette et sur les parathyroïdes.

Non moins troublé doit être le métabolisme de la cholestérine. En effet la bile renferme en moyenne 1 gr. de cholestérine par litre dont une grosse partie est réabsorbée par l'intestin. Donc perte totale par la dérivation biliaire en dehors.

Signalons ici les expériences de Tammann sur un chien fistulisé à qui il a injecté tous les deux jours une solution de 2 cm de cholestérine activée à 3 pour cent et chez qui aucune ostéoporose ne s'est manifestée. De même celle-ci où il a laissé évoluer une fistule jusqu'au stade d'ostéoporose, puis l'a traité par une solution de cho-

lestérine, et ces lésions premières ont rétrocédé presqu'en totalité.

En tout cas, les pertes importantes de cholestérine nous expliquent probablement les modifications des surrénales.

CHAPITRE III.

RESULTATS DE NOS EXPERIENCES PERSONNELLES (1)

Résultats généraux.

Tous les animaux en expérience présentent de selles totalement décolorées, les urines sont chargées de bile.

Les premières semaines de l'expérience les animaux se montrent très voraces, puis au bout de 3 ou 4 semaines se contentent de l'alimentation habituelle.

La plupart des animaux deviennent amaigris et cachectiques, sauf quelques chiens qui se maintiennent par contre dans un bon état général étonnant.

Glande thyroïde.

Examen macroscopique. — Le corps thyroïde ne présente pas de lésions macroscopiques, il garde au début de l'expérience ses dimensions normales, plus tard il augmente de volume. Au-delà de trois mois nous avons rencontré dans plus de la moitié des cas les corps

(1) Voir R. Leriche et A. Jung: Des modifications de quelques glandes à sécretion interne: Parathyroïde, Thyroïde et Surrénale consécutivement à la dérivation biliaire. Conséquences cliniques de ces modifications Presse Médicale N° 92, 16 novembre 1935.

thyroïdes largement augmentés de volume, leurs dimensions sont doublées dans quelques cas.

Examen microscopique. — L'image histologique de la thyroïde reste normale chez quatre de nos chiens où l'expérience avait duré de 3 à 15 jours : vésicules de taille variable, mais dans l'ensemble assez petites, et irrégulièrement distribuées ; l'épithélium comporte des cellules cubiques ou cylindriques renfermant à leur base un noyau bien visible, la colloïde est claire rarement foncée et présente souvent près de la bordure épithéliale de petites taches claires de résorption qui donnent au bord de la substance colloïde un aspect rogné.

A partir de 15 jours ou de 3 semaines de dérivation l'aspect histologique des glandes thyoïdes change.

Chez le chien 565 (dérivation biliaire de 3 semaines) le lobe gauche présente les caractéristiques suivantes : le protoplasme des cellules épithéliales a énormément diminué et il ne reste presque plus de cellules cylindriques. La cellule est aplatie et autour du noyau on ne voit plus qu'une mince couche de protoplasme. Il n'y a plus de vacuoles. Le noyau apparaît normal. Les vésicules sont de taille variable mais dans l'ensemble il est frappant de voir surtout des vésicules de grande taille. La colloïde est bien colorée, elle n'a plus cet aspect rogné à sa périphérie. Les vaisseaux sont très peu apparents. Chez ce chien il y a d'ailleurs une différence entre le côté droit et le côté gauche. Le corps thyroïde droit présente encore de petites vésicules et l'épithélium quoique aplati l'est moins que du côté gauche. Mais la colloïde est foncée et l'aspect rogné de la périphérie manque.

Ces indications se précisent de plus en plus. Les champs à petites vésicules avec colloïde pâle et rogné et épithélium haut diminuent de plus en plus.

Chez le chien 568 (à dérivation biliaire de 5 semaines) nous trouvons dans le lobe thyroïdien gauche un

épithélium presque partout absolument aplati, et on ne voit pas de corps cellulaire. A d'autres endroits d'ailleurs rares la cellule est encore cubique et on peut y voir même quelques petites vacuoles au pôle interne de la cellule. Les vésicules sont toutes très grandes et renferment une colloïde bien colorée.

Du côté droit ces modifications sont un peu moins prononcées. Les vésicules sont moins grandes ; on rencontre un grand nombre de petites vésicules. En certains endroits les cellules sont cubiques et renferment de grosses vacuoles. Par endroit on trouve une grande quantité de cellules épithéliales desquamées et nageant dans la colloïde.

Il en est ainsi encore chez les chiens 537 (6 semaines de dérivation), 596 (2 mois de dérivation).

Chez quelques animaux, (notamment chez le chien 249, dérivation de 2 mois) nous trouvons certaines plages de nécrose des cellules épithéliales.

Chez les chiens 542 (5 mois 1/2 de dérivation), 560 (7 mois 1/2 de dérivation) on trouve : de grosses vésicules, un épithélium complètement aplati de sorte que les vésicules apparaissent comme bordées par une simple rangée de noyaux, une colloïde abondante et foncée. Cet aspect se trouve presque uniformément chez les trois chiens, sauf chez le chien 551 où on trouve encore à quelques très rares endroits un épithélium haut.

Nous ajoutons enfin que chez deux chiens (535, 542) nous avons été frappés de trouver de grosses lésions d'endartérite des artères thyroïdiennes.

D'après nos constatations les modifications du corps thyroïde se font toujours dans le même sens : augmentation macroscopique du corps thyroïde ; histologiquement agrandissment des vésicules, aplatissement de d'épithélium, accumulation de la colloïde. D'après les travaux de M. Policard, de M. Aron, ces états histologi-

ques sont caractéristiques d'un état d'hypofonction thyroïdienne.

Glandes parathyroïdes.

Examen macroscopique. — Les parathyroïdes augmentent rapidement de volume. Chez le chien normal les dimensions de chaque diamètre n'excèdent pas 0cm,2 et leurs poids n'est que d'une fraction de centigramme.

Voici quelques exemples des dimensions que nous avons trouvées chez nos chiens :

Chien 702 (5 semaines de dérivation) 0cm,5 × 0,3 × 0,2.

Chien 596 (2 mois de dérivation). Les parathyroïdes apparaissent déjà très grosses, l'une des parathyroïdes externes mesure, 0,cm5 × 0,5 × 0,2.

Chien 535 (5 mois de dérivation). Les 2 parathyroïdes externes sont très grosses et pèsent l'une 0gr,030 et l'autre 0gr.033.

Chien 560 (7 mois 1/2 de dérivation). Les 2 parathyroïdes externes mesurent l'une 0cm,5 × 0,3 × 0,3 et l'autre 0cm,4 × 0,2 × 0,2.

Examen microscopique. — L'image histologique des parathyroïdes est modifiée dès le 3ème jour de la dérivation biliaire.

Chez le chien 556 (3 jours de dérivation) nous trouvons un léger œdème entre les cellules parathyroïdiennes et les septas conjonctifs. Les jours suivants les modifications se précisent.

Voici ce que nous trouvons chez les chiens 593 (1 semaine de dérivation), 569 (13 jours), 607 (15 jours), 565 (3 semaines) : un œdème assez abondant existe entre les travées parenchymateuses et les septas conjonctifs

qui renferment des capillaires normales. Les cellules parathyroïdiennes sont bien visibles et renferment des noyaux très gros. Chez le chien 607 nous avons trouvé des lipoïdes en abondance (par coloration spéciale au scharlach).

Chez les 8 chiens où la dérivation a durée de 5 semaines à 7 mois et demi nous avons constaté le même œdème entre les cellules et les septas conjonctifs. En réalité dans beaucoup de cas cette «bande d'œdème» ne semble être qu'une apparence et on a l'impression qu'il s'agit de produit de secrétion accumulé dans les cellules du côté opposé au noyau cellulaire. Par endroit les cellules parenchymateuses se disposent en couronne avec au centre un espace clair. Les noyaux des cellules parathyroïdiennes sont très grands. La trame conjonctive est très bien visible, quelquefois très abondante, dans quelques cas nous avons eu l'impression d'une véritable sclérose.

Chez deux de ces chiens (596, 2 mois, 584, 3 mois de dérivation) nous avons mis en évidence les lipoïdes par l'imprégnation au scharlach et n'avons pu constater que leur absence à peu près totale.

Chez le chien 560 (dérivation de 7 mois 1/2) il existe dans la masse des parathyroïdes plusieurs gros kystes limités irrégulièrement par une ou deux couches de grosses cellules parathyroïdiennes et remplis d'un liquide coloré en rose clair par l'éosine.

En somme l'examen des parathyroïdes de nos chiens montre une hypertrophie macroscopique considérable; à l'examen histologique une apparition d'œdème, (ou de produit de sécrétion du côté opposé au noyau cellulaire), une augmentation du volume des cellules et des noyaux, une disposition en couronne des cellules parenchymateuses et une diminution des lipoïdes.

Ce sont là des modifications qui dénotent presque à coup sûr une hyperfonction parathyroïdienne.

Glandes surrénales.

Macroscopiquement les surrénales nous paraîssent augmentées de volume chez les chiens où la dérivation existe 5 mois et davantage.

Voici les résultats de l'examen histologique de la cortico-surrénale.

Chez 4 chiens où la dérivation avait été maintenue de 1 à 6 semaines (chiens 594, 569, 568, 538) nous avons noté l'absence constante de spongiocytes. La zone glomérulaire renferme de grandes cellules disposées en arc ; elles sont bien colorées avec un protoplasme, rose clair, finement granuleux ; le noyau est bien coloré assez foncé et siège au milieu de la cellule. La zone fasciculée est très large et comprend presque toute l'épaisseur de la corticale. Les cellules sont toutes bien colorées en rouge foncé par l'éosine. Les faisceaux cellulaires sont uniquement formés de cellules indifférenciées et il n'y a pas de spongiocytes, sauf chez le dernier (538) où quelques rares spongiocytes apparaîssent. La zone réticulée est assez réduite et comporte de petites cellules entassées.

L'image histologique de la corticale est toute différente chez les chiens où la dérivation a été maintenue au-delà de 6 semaines jusqu'à 7 mois 1/2 (chiens 586, 587, 535, 542, 551 et 560). La zone glomérulaire y est petite. La zone fasciculaire est très large au 2/3 ou au 3/4 des spongiocytes. Sur aucune des préparations toute l'épaisseur de la fascicule n'est interessée. Les spongiocytes apparaîssent à la 6ème semaine et leur nombre s'accroît avec la durée de la dérivation excepté chez un

chien (535) où nous n'avons trouvé que très peu de spongiocytes.

La médullaire nous a frappé par ses vaisseaux sanguins très injectés.

Nous notons ce que nous avons observé — spongiocytes en nombre très réduit de la 1ère à la sixième semaine, très abondants de la 6ème semaine jusqu'à 7 mois 1/2, congestion de la médullaire, — sans faire pour l'instant des conclusions quant à leur activité physiologique.

RECHERCHES COMPLEMENTAIRES.

Ayant obtenu ces résultats nous nous sommes posés deux questions complémentaires, dont on saisit l'importance :

1. — Qu'advient-il si on réimplante après une dérivation d'une certaine durée, le cholédoque à nouveau dans le duodénum (ou tout au moins dans une des premières anses intestinales)?

2. — Qu'advient-il si on enlève l'une ou plusieurs parathyroïdes, soit au début, soit après plusieurs mois de dérivation biliaire?

Réimplantation.

Chez six (nouveaux) chiens où la dérivation avait duré de deux à quatre mois une réimplantation du cholédoque dans le duodénum (ou dans une des premières anses jéjunales) a été réalisée. Trois de ces chiens sont morts le lendemain ou le deuxième jour après l'opération. Les trois autres chiens ont survécu 10 jours (chien 729), 12 jours (chien 611) et 3 semaines (chien 584).

Chez les trois premiers chiens il n'y a pas eu de modifications et les glandes présentent l'aspect que nous avons décrit précédemment.

Chez les trois derniers chiens voici ce que nous trouvons :

La glande thyroïde après 10 jours de réimplantation a encore présenté de grosses vésicules, avec une grande quantité de colloïde foncée. Les cellules épithéliales sont aplaties. Même état après 12 jours de réimplantation. Mais chez le chien 584 l'aspect change. Ce chien a eu 3 mois de dérivation biliaire, puis trois semaines de réimplantation du cholédoque dans le duodénum. Les cellules sont grosses, cylindriques ou cubiques. La colloïde est pâle, la majorité des vésicules n'en renferme plus de traces. Ici la thyroïde est donc normale ou présente même des caractères d'hyperfonction nettement caractérisés.

Les parathyroïdes montrent chez tous les chiens de grosses cellules, à gros noyaux. Elles renferment dans le pôle tourné vers le septa conjonctivo-vasculaire une grosse vésicule ou masse clair, ce qui donne l'impression d'une bordure d'œdème. Les lipoïdes (recherchés par les colorations au scharlach) sont absents. Les parathyroïdes gardent donc jusqu'à 3 semaines après la réimplantation leur caractère d'hyperfonction.

Les surrénales gardent les mêmes caractères décrits précédemment chez les animaux après plusieurs mois de dérivation.

Ablation de une ou plusieurs parathyroïdes.

Chez un chien nous avons réalisé d'abord l'ablation partielle du tissu thyro-parathyroïdien avec larges ligatures artérielles, puis au bout de 15 jours nous y avons ajouté la dérivation biliaire. Chez 4 chiens nous avons après une dérivation biliaire de deux à six semaines, en-

levé 1 thyroïde avec 2 ou 3 parathyroïdes et lié 1 ou 2 vaisseaux de la thyroïde restante. De ces cinq chiens un seul a présenté de légers signes de tétanie et est mort 3 semaines après la réintervention. Les autres ont survécu deux à quatre mois sans présenter de signes de tétanie.

Les parathyroïdes restantes n'ont pu être vus chez un seul chien ; elles présentent là des caractères des chiens à dérivation biliaire seules. La thyroïde comporte de vésicules énormes remplies d'une grosse quantité de colloïde ; les cellules épithéliales sont complètement aplaties et ne forment plus qu'un cordon de noyaux -- fait d'autant plus remarquable qu'en réalité un lobe thyroïdien a été enlevé. Quant aux surrénales nous avons trouvé des résultats contradictoires, surrénales à corticale contenant une énorme quantité de spongiocytes et une médullaire très congestionnée dans un cas, alors que dans un autre nous avons noté l'absence de spongiocytes et une vascularisation réduite de la médullaire dans un autre.

Cette double expérience de dérivation biliaire et de thyro-parathyroïdectomie partielle comporte un enseignement important : sauf un chien, aucun de nos animaux n'a présenté des signes de tétanie. La calcémie s'est maintenue à des chiffres équivalant ceux après plusieurs mois de simple dérivation biliaire, c'est-à-dire : 0,094, 0,085, 0,088. Seul un chien est descendu à 0.064. L'hypertrophie parathyroïdienne chez le chien à dérivation biliaire n'est donc pas une réaction nécessaire au maintien de la calcémie à son taux normal.

DOSAGE DU CALCIUM DU SERUM ET DES TISSUS.

Chez 9 de nos 24 chiens en expérience des dosages de calcium ont été faits et ont donné les résultats suivants (1) :

Chien n° 700.

Dosages préliminaires :

Sang	(1. 3. 34)	0,gr.105 par litre de sérum
Peau	„	0,gr.230 pour mille de tissu frais
Muscle (2)	„	0,gr.339 „

Ière Opération : 1. 3. 34 : cholédoque-vessie

Dosage Ier :

Sang	(13.4.34)	0,gr.099
Peau	„	0,gr.202 pour mille de tissu frais
Muscle	„	0,gr.286 »

IIème Opération : 13. 4. 34. Ablation de la thyroïde et parathyroïde dr.

Dosage II : 8. 6. 34

Sang 0,gr.094 par litre de sérum

Chien n° 702.

Dosage préliminaire : Sang 0,gr.108

Ière Opération : 13. 3. 34 : cholédoque-vessie

Dosages :	10. 4. 34	Sang	0,gr.106
	20. 4. 34	Sang	0,gr.103
	20. 4. 34	Peau	0,gr.203 pour mille de tissu
	20. 4. 34	Muscle	0,gr.188 pour mille de tissu

(1) Nous devons ces chiffres encore inédits à Mons. le Prof. Leriche et au Dr Jung ; nous les en remercions vivement. Les chiffres donnent la teneur en calcium en grammes pour 1000 gr. de tissu (ou par 1 litre de sérum). Pour le sérum le dosage a été fait suivant la méthode de Hirth.

(2) Muscle strié prélevé à la cuisse.

ème Opération : 20. 4. 34. Ablation des parathyroïdes droites et ligature de l'artère thyr. supérieure gauche.

	22. 6. 34 Peau	0,gr.168 pour mille de tissu frais
Dosages :	22. 6.34 Muscle	0,gr.104 pour mille de tissu frais

hien n° 705

re Opération : 20. 3. 34 Cholédoque-vessie

Dosages :	10. 4. 34 Sang	0,gr.101
	25. 4. 34 Sang	0,gr.094
	25. 4. 34 Muscle	0,gr.206 pour mille de tissu frais
	25. 4. 34 Peau	0,gr.169 pour mille de tissu frais

ème Opération : 25. 4. 34. Ablation de la thyroïde et des parathyroïdes droites et ligature de l'artère thyr. supérieure gauche.

Dosage :	13. 6. 34 Sang	0,gr.064

hien n° 708

osages préliminaires :	Sang	0,gr.131 par litre de sérum
	Peau	0,gr.358 pour mille de tissu frais
	Muscle	0,gr.148 pour mille de tissu frais

reOpération : 10. 4. 34. Cholédoque-vessie

Dosages :	27. 8. 34 Sang	0,gr.085
	27. 8. 34 Peau	0,gr.211 pour mille de tissu frais
		0,gr.634 pour mille de tissu sec
		66,71% H_2O

ème Opération : 28. 8. 34. Réimplantation dans l'estomac.

Dosages :	30. 8. 34 Muscle	0,gr.137 pour mille de tissu frais
		0,gr.632 pour mille de tissu sec
		78,25% H_2O
	30. 8. 34 Cœur	0,gr.153 (F) 1) 79.57% H_2O
		0,gr.649 (S) 2)

(1) F=pour mille de tissu frais.
(2) S=pour mille de tissu sec.

Chien n° 709

Dosages préliminaires : Peau 0,gr.232(F)
Muscle 0,gr.219(F)

Ière Opération : 20. 4. 34. Cholédoque-vessie
Dosages : 28. 8. 34 Sang 0,gr.070

IIème Opération : 3. 9 34 Réimplantation dans le jéjunum
Dosages : 4. 9. 34 Peau 0,gr.122 (F) 66.84% H_2O
0,gr.368 (S)
Muscle 0,gr.113 (F) 75.70% H_2O
0,gr.466 (S)

Chien n° 729

Ière Opération : 13. 6. 34. Cholédoque-uretère
Dosage : 28. 8. 34 Sang 0,gr.086
11. 9. 34 Muscle 0,gr.101 (F) 76.42% H_2O
0,gr.428 (S)

IIème Opération : 11. 9. 34. Réimplantation
Dosages : 21. 9. 34 Peau 0,gr.144 (F) 64.97% H_2O
0,gr.414 (S)
Muscle 0,gr.141 (F)
0,gr.687 (S) 79.21% H_2O

Chien n° 739

Ière Opération : 9. 7. 34.Cholédoque-uretère
Dosage : 28. 8. 34 Sang 0,gr.087

IIème Opération : 21. 7. 34. Ablation de la thyroïdes et des parathyroïdes droites. Ligature de l'artère thyr. supérieure gauche.
Dosage : 21. 9. 34 Peau 0,gr.214 (F) 66.63% H_2O
0,gr.643 (S)
Muscle 0,gr.147 (F) 76.03% H_2O
O,gr.616 (S)

Chien n° 613

Dosage préliminaire : Sang 0,gr.100

Ière Opération : 15. 3. 33. Ablation thyroïde et parathyroïdes droites et incomplètes à gauche.

Dosages : 2. 2. 34	Sang	0,gr.096
	Peau	0,gr.373(F)
	Muscle	0,gr.191(F)

IIème Opération : 11. 7. 34. Cholédoque-uretère.

Dosages : 24. 7. 34	Sang	0,gr.088
26. 7. 34	Peau	0,gr.114(F)
26. 7. 34	Artère	0,gr.359(F)

Chien n° 752

Ière Opération : 1. 10. 34. Cholédoque-uretère.

Dosages : 24. 11. 34	Sang	0,gr.079
26. 11. 34	Peau	0,gr.154 (F) 70.13% H_2O
26. 11. 34		0,gr.517 (S)
	Muscle	0,gr.133 (F) 64.15% H_2O
		0,gr.371 (S)
	Cœur	0,gr.034 (F) 80.28% H_2O
		0,gr.171 (S)

De ces chiffres MM. Leriche et Jung concluent :

1) Il y a une tendance manifeste à l'abaissement de la calcémie. Jusqu'à 2 mois les chiffres se maintiennent dans leurs limites normales. A partir de 2 mois environ ils tombent à la valeur normale minima ou au-dessous.

2) Le muscle strié présente une diminution certaine en calcium très manifeste à partir du 3e mois.

3) En ce qui concerne la peau il y a également une chute de la teneur en calcium, cependant moins nette que pour les tissus précédents.

Accessoirement MM. Leriche et Jung admettent :

4) L'hypertension parathyroïdienne n'est pas indispensable au maintien du calcium sérique à son taux normal, car l'ablation d'une partie des parathyroïdes chez le chien porteur d'une dérivation ne modifie habituellement pas sa calcémie.

Le comportement de la calcémie après extirpation partielle de l'appareil thyro-parathyroïdien chez des animaux porteur d'une dérivation biliaire est sensiblement le même que chez les animaux normaux. Cela prouve d'une part que l'hypertrophie parathyroïde n'est pas indispensable pour le maintien de la calcémie à son taux normal et d'autre part que dans certains cas la calcémie baisse considérablement malgré l'existence de la dérivation et de la mobilisation calcique qu'elle entraîne.

5) En cas de réimplantation, il y a de nouveau «récalcification» de la peau et des muscles (Ch. 729).

6) On serait porté à croire qu'en absence des parathyroïdes la perte de calcium de la peau et du muscle est moins forte (Ch. 739).

CHAPITRE IV

APPLICATIONS CLINIQUES DE CES CONSTATATIONS.

Observation 1. — (R. Leriche).

En 1908, un homme fait une chute d'un arbre et se fracture des côtes et la première vertèbre lombaire. En 1924 à l'âge de 46 ans, il est opéré pour lithiase biliaire et on fait une cholécystectomie avec drainage de la voie biliaire principale; celui-ci est supprimé au bout de 10 jours et la guérison survient mais avec persistance d'asthénie. Dans les semaines qui suivent, le malade se plaint de douleurs lombaires et la pression sur la région du cal, autrefois indolore est insupportable, il ne peut plus s'asseoir et ne marche qu'avec beaucoup de peine.

La radiographie ne montre aucune modification de densité des os. Le 30 novembre le Professeur Leriche décide d'intervenir et met un grand greffon de la 11e dorsale à la 4e lombaire et au cours de cette intervention, il trouve sur les parties gauches de la 12e dorsale et de la 1e lombaire, vers la 12e côte et contre l'apophyse transverse des masses d'os nouveau, assez friables. L'auteur conclue qu'il y a eu certainement des remaniements dans ce vieux cal tout récemment. Guérison complète 2 mois après.

Il est certain que, dans ce cas, si la radio n'a mon-

tré aucune lésion ; cela tient à ce que le drainage biliaire n'a été maintenu que pendant 10 jours, mais cela a suffit pour réveiller des douleurs au niveau d'un ancien foyer de fracture.

Observation 2. — (R. Leriche et A. Jung).

Mme Her..., 52 ans. Drainage biliaire prolongé pour pancréatite chronique. Récidive de goître

A l'âge de 30 ans, la malade a subi une thyroidectomie partielle bilatérale pour un goître banal, probablement diffus. Elle ne s'est jamais plainte depuis cette époque de son cou.

A l'âge de 47 ans, fréquentes coliques hépatiques par lithiase biliaire. Pendant plusieurs années elle n'est traitée que par le régime ou des calmants. Mais à la suite d'une crise particulièrement grave, avec ictère consécutif, la malade est opérée : on trouve une lithiase vésiculaire avec suspicion de gêne cholédocienne. On pratique une cholécystectomie avec drainage du cholédoque (Dr. Fontaine).

Le drainage n'est maintenu que pendant quelques semaines et la plaie se ferme rapidement.

Pendant un an la malade s'est bien portée. Puis les crises douloureuses ont reparu, avec de temps en temps, de l'ictère passager. En novembre 1934 à la suite d'une crise très violente un ictère s'installe progressivement et définitivement ; les selles sont totalement décolorées. La malade est hospitalisée à nouveau le 19 janvier 1935.

Il s'agit d'une femme de 52 ans amaigri, présentant un fort ictère des téguments. La malade se plaint d'une douleur constante de la fosse iliaque droite avec fréquentes exacerbations et irradiation à l'épigastre, au dos et à l'épaule droite. Vomissements fréquents.

A la palpation on note une résistance assez marquée à l'hypochondre droit. Le moindre attouchement provoque de violentes douleurs.

Les selles sont totalement décolorées. Les urines chargées de pigments et sels biliaires. Température oscillant entre 37,3 et 38,3. Pouls 85 à 90. Glycémie 1,10. Azotémie 0,4.

Intervention le 24. 1. 35 (Professeur Leriche, Dr. Jung, Dr. Lucinesco). Laparotomie juxta-médiane. On palpe une grosse masse très dure rétro-duodénale. Décollement du duodénum. Le cholédoque est cherché et trouvé dans le bord de l'épiploon avec de gros vaisseaux anormaux. Ponction, puis incision du cholédoque. Il admet l'index, pas de calculs. On entre facilement dans le duodénum. La rétraction rend toute anastomose impossible. On admet qu'il s'agit d'une pancréatite. On termine par un drainage du cholédoque au moyen d'un drain en «T».

Il s'écoule journellement entre 400 et 800 gr. de bile. Les selles sont très faiblement colorées et seulement par intermittence. Mais au bout de six semaines la quantité de bile émise par le drain baisse et oscille entre 200 et 350 gr. par jour.

C'est au bout de deux mois de drainage que l'exploration au lipiodol montre que le passage du cholédoque au duodénum se fait librement et le drain est retiré. La plaie se cicatrise rapidement.

Or *pendant cette dérivation biliaire,* en particulier pendant le deuxième mois, le corps thyroïde a énormément augmenté et un nodule gros comme une mandarine a apparu dans la région de l'isthme — nodule uniformément dur, régulier, ayant à la palpation des caractères du goître parenchymateux diffus. Le drain une fois retiré, le corps thyroïde a de nouveau regressé, mais encore aujourd'hui, un mois après la dérivation, il est

resté bien plus important qu'avant le drainage. Sous nos yeux s'est constituée une récidive de goître à la faveur du drainage biliaire. Cette observation illustre d'une façon saisissante les résultats de nos expériences relatées ci-dessus.

Chez cette malade nous avons fait différents dosages de calcium que nous citons ici pour compléter l'observation :

Drainage du cholédoque le 24. 1. 35 :

Calcémie le 16. 2. 35 : 0,087 et 0,088.

Calcémie le 9. 3. 35 : 0,088 et 0,090.

Calcium de la bile le 12. 3. 35 :

Bile émise 295 cmc par 24 heures, teneur en calcium 0,077 et 0,080 pour 1000, ou 0gr,0271 en 24 heures.

Du 13 au 18. 3. 35 on administre à la malade 4 cmc de Parathyrone Byla par jour.

Le 18. 3. 35 : Bile émise 330 cmc.

Teneur en calcium 0,087 et 0,086 pour 1000 ou 0,028 en 24 heures.

Ablation du drain le 24. 3. 35.

Le 5. 4. 35 : Calcémie 0,084. Calciurie 0,094 pour 1000, 0,057 en 24 heures.

La calcémie a donc baissé pendant le drainage et s'est maintenue basse encore quinze jours après le drainage. Calciurie à la même époque également très faible.

Observation 3. — (R. Leriche et A. Jung) (1).

Un homme de 52 ans, ouvrier, fait il y a 22 ans une chute sur le dos d'un échafaudage de 15 mètres de haut. On constate une fracture des premières vertèbres lombaires. Après un séjour de 11 mois à l'hôpital (traitement : simple repos au lit), le malade se lève et peut

(1) Malade présenté à la Soc. de Médecine du Bas-Rhin. Voir bibliographie (5).

reprendre la marche, mais souffre à partir de ce moment dans toute sa colonne vertébrale, et en particulier à la hauteur des 3 premières vertèbres lombaires.

Dans les années suivantes, les douleurs ne font qu'empirer, et obligent le malade à renoncer à tout travail suivi. Il y a 7 ans, le malade subit pour des crises hépatiques une cholécystectomie ; on lui installe pendant 3 semaines un drainage du cholédoque. Les douleurs vertébrales et l'état de la colonne restent les mêmes. Mais un an plus tard, les douleurs deviennent de plus en plus vives. La cyphose dorsale inférieure et lombaire, légère jusqu'à maintenant, devient plus marquée. On consolide alors la colonne par une greffe d'Albee. Malgré cela, les années suivantes, le malade continue à souffir, sa colonne s'effondre davantage, et la gibbosité augmente.

Le malade se présente à la clinique au début du mois de mai 1931, souffrant beaucoup, presque continuellement. La marche lui est impossible ; dès qu'il se lève, et dès qu'il se tient debout, il est pris de très vives douleurs dans la colonne vertébrale irradiant vers les extrémités inférieures, de sorte qu'il est obligé de rester alité presque toute la journée couché sur le côté, le dos fléchi.

A l'examen clinique, on note une forte gibbosité correspondant aux 3 vertèbres lombaires. Il n'y a presque pas de courbure de compensation. Tout le dos est voûté. Le malade est incapable de se redresser ; la flexion complète est également impossible : le malade ne peut se baisser pour ramasser un objet sans fléchir les genoux. Les réflexes tendineux des membres inférieurs sont normaux. Rien d'anormal par ailleurs. Radiographie de la colonne : Tassement des 3 premières vertèbres lombaires ; nombreuses ostéophytes tout autour ; ostéoporose locale et à distance.

Calcémie : 0 gr.115 par litre de sérum (méthode de Hirth).

Considérant d'une part que la maladie, toujours en évolution et progressive, ne peut être due au drainage transitoire du cholédoque, et d'autre part que l'hypercalcémie ne saurait être le résultat d'une affection locale, mais qu'elle traduit un trouble général du métabolisme calcique, on se décide à tenter la réduction de cette hypercalcémie par une intervention parathyroïdienne : résection de l'artère thyroïdienne inférieure droite le 19 mai 1931.

Le résultat immédiat est surprenant : le malade se lève le troisième jour ; depuis ce moment, il fait quotidiennement de longues promenades sans souffrir de sa colonne. La calcémie est tombée à la normale : 0 gr.095.

Le malade est revu en juillet, deux mois après l'opération. L'amélioration se maintient, le malade ne souffre plus de sa colonne.

Le malade a été revu en 1933 et 1935. Il est en excellent état.

Ce bon résultat immédiat mérite d'être versé au dossier de la chirurgie parathyroïdienne.

CONCLUSIONS

1. — Chez dix-sept chiens une dérivation biliaire totale, par anastomose cholédoco-urétale, est réalisée ; les glandes à sécrétion interne — thyroïde, parathyroïdes, surrénales — sont étudiés après des temps variant de un jour à un an.

2. — Les lobes thyroïdes augmentent de volume. A l'examen histologique on trouve : l'agrandissement des vésicules où s'accumule en grande quantité une colloïde foncée ; l'aplatissement des cellules épithéliales. Ce sont là des signes nets d'hypofonction thyroïdienne.

3. — Les parathyroïdes présentent une hypertrophie macroscopique considérable. Examen histologique : œdème entre les cordons cellulaires et les septas conjonctivo-vasculaires ; cellules parenchymateuses très volumineuses, renfermant de gros noyaux. Capillaires congestionnés. Lipoïdes absents. Il s'agit donc de signes d'hyperfonction parathyroïdienne.

4 .— Les surrénales augmentent modérément de volume. La corticale présente une énorme quantité de spongiocytes, la médullaire est très congestionnée.

5. — Après réimplantation du cholédoque dans l'intestin, à la suite d'une dérivation de 2 à 4 mois nos chiens (aux nombre de six) n'ont survécu que de 1 à 3 semaines. Chez ces chiens nous avons observé un renversement de l'état des thyroïdes qui présentent une très grande activité (cellules très grandes, colloïde claire,

presque absente), alors que les parathyroïdes présentaient les mêmes signes d'hyperfonction et que les surrénales montraient les mêmes images histologiques que pendant la dérivation prolongée.

6. — Chez 4 chiens nous avons ajouté à la dérivation une thyro-parathyroïdectomie partielle. Chez un autre chien cette ablation a été faite d'abord et la dérivation ensuite. Il est remarquable que seul un chien de cette série a présenté des signes de tétanie avec hypocalcémie, alors que les 4 autres non présenté aucun signe de déficience parathyroïdienne. Apparemment l'hypertrophie parathyroïdienne n'est pas indispensable au maintien à la normale du taux calcique du serum chez le chien à dérivation biliaire.

7. — Trois observations cliniques sont mentionnées illustrant d'une façon saisissante les faits expérimentaux.

8. — Les dosages chimiques ont montré essentiellement que la dérivation entraîne au bout de 2 mois environs un abaissement de la calcémie et un abaissement de la teneur en calcium de la peau et du muscle strié.

Vu
Le Doyen :
André FORSTER

Vu
Le Président de thèse :
R. LERICHE

Vu et permis d'imprimer :
Strasbourg, le 25 Novembre 1935
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université
J. DRESCH

BIBLIOGRAPHIE

ALTENBURGER, H. — Die histologische Struktur innersekretischer Drüsen nach Beeinflussung des Gallenabflusses. Pflugers Archiv f. d. ges. Physiologie, T. 212, P. 369, 1926.

AMOROSI. — Le alterazioni degli organi consecutive alle derivazione totale della bile dell'intestino. Ann. Ital. di Chirurgia 1933.

HURTHLE, K. — Einfluss der Galle auf die Schilddrüse. Endokrinologie. T. 2, p. 1, 1928.

LATTERI. — Derivazione completa della bile all'esterno e paratiroidi. Atti R. Acc. Science Med. Palermo 1933.

LERICHE, R. — Des maladies du cal. Gaz. des Hôpitaux, Novembre 1927, p. 63-66.

LERICHE, R. et JUNG, A. — Opération parathyroïdienne pour affaissement rachidien douloureux avec hypercalcémie. Bull. de la Soc. Méd. du Bas-Rhin, nov. 1931.

LERICHE, R. et JUNG, A. — Effets histologiques de la ligature des artères thyroïdiennes sur les glandes parathyroïdes chez le chien. Presse Médicale, No. 14, 1933.

LERICHE, R., JUNG, A. et WORINGER F. — Effets de la résection du ganglion sympathique cervical supérieur sur les glandes parathyroïdes chez le chien. Presse Médicale 1933, p. 1137-1139.

LERICHE, R. et JUNG, A. — Des modifications de quelques glandes à sécrétion interne: parathyroïdes, thyroïdes, surrénales, consécutivement à la dérivation biliaire expérimentale. (Conséquences cliniques de ces modifications). La Presse Médicale No. 92, 16 novembre 1935.

LŒWY, G. — Dérivation totale de la bile hors du tube digestif. Hypertrophie des parathyroïdes. Ostéomalacie. La Presse Médicale, 7 Novembre 1931, p. 1627.

JUNG, A. — L'Hyperparathyroïdisme. Rapport au XLII[e] Congrès Français de Chirurgie. Paris 1933.

WORINGER, F. et JUNG, A. — La glande parathyroïde a-t-elle une circulation sinusoïde? Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryologie. T. XVI, 1933, p. 407-413.

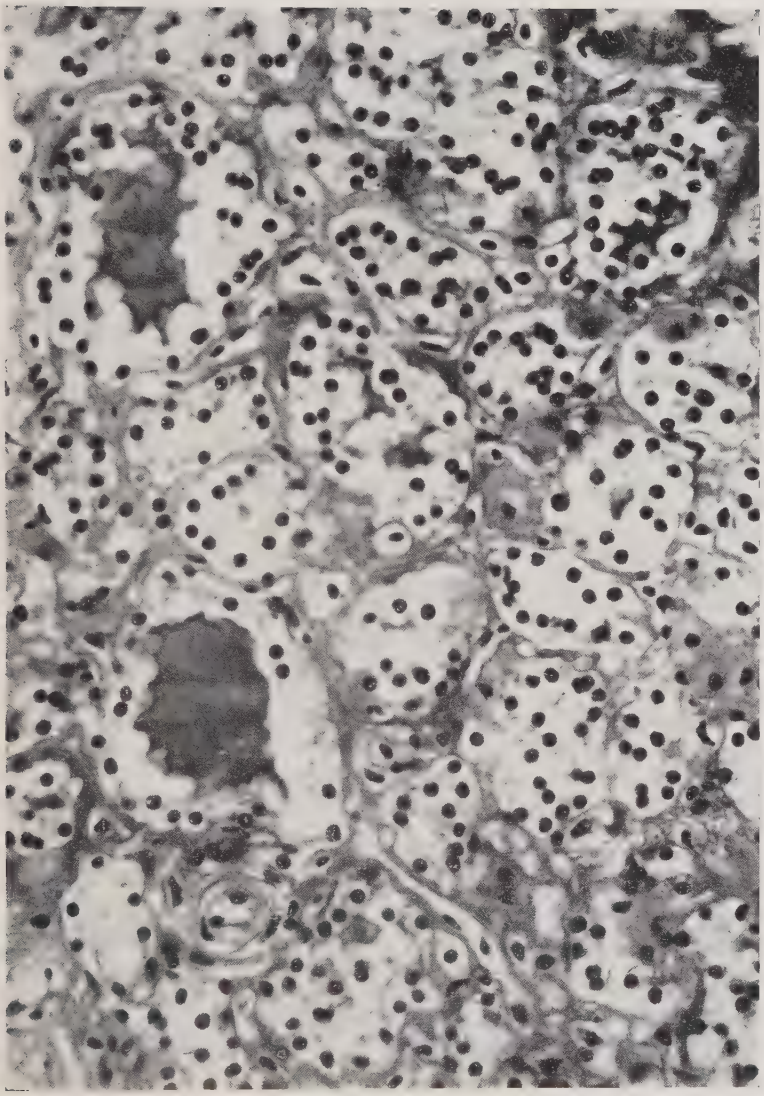


Fig. 1 CHIEN No. 556

Glande thyroïde après 3 jours de dérivation biliaire. Normale. Vésicule de taille variable. Colloïde en quantité moyenne. Epithélium cylindrique ou cubique. Grossissement 1 à 680.

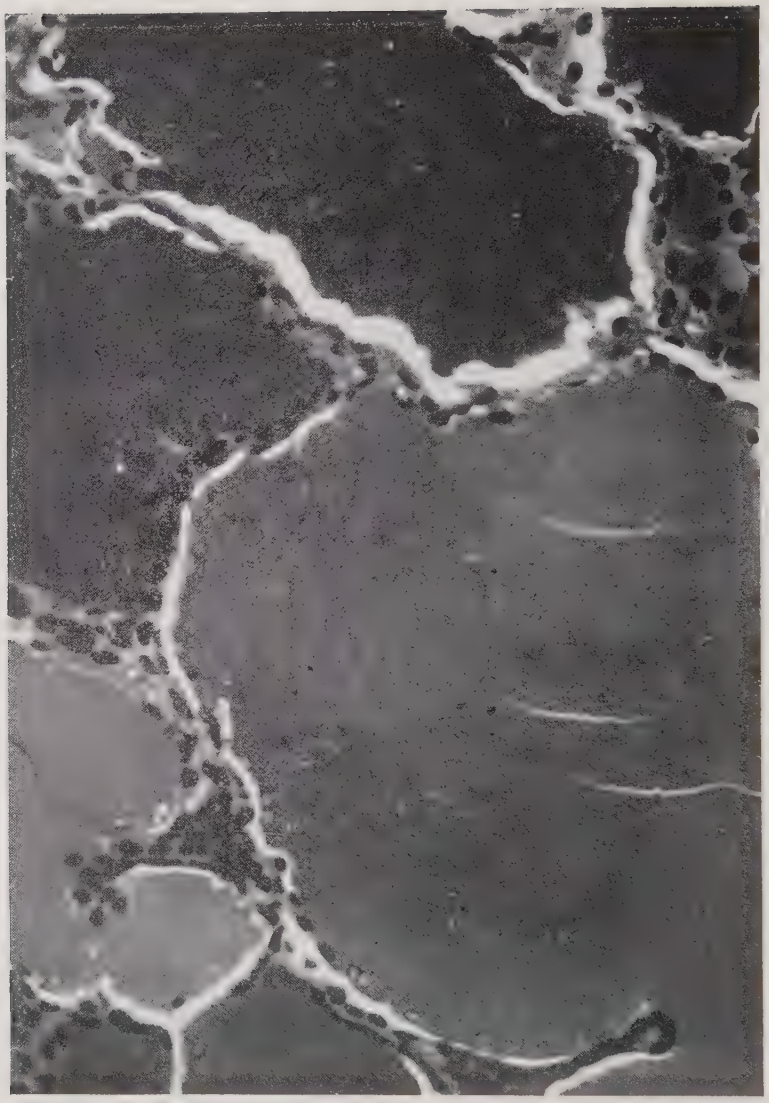


Fig. 2. CHIEN No. 542.

Glande thyroïde après 5 mois et demi de dérivation. — Vésicules très grosses, gonflées de colloïde. — Epithélium complètement aplati. Glande en état d'hypofonction très manifeste. Grossissement 1 à 680.

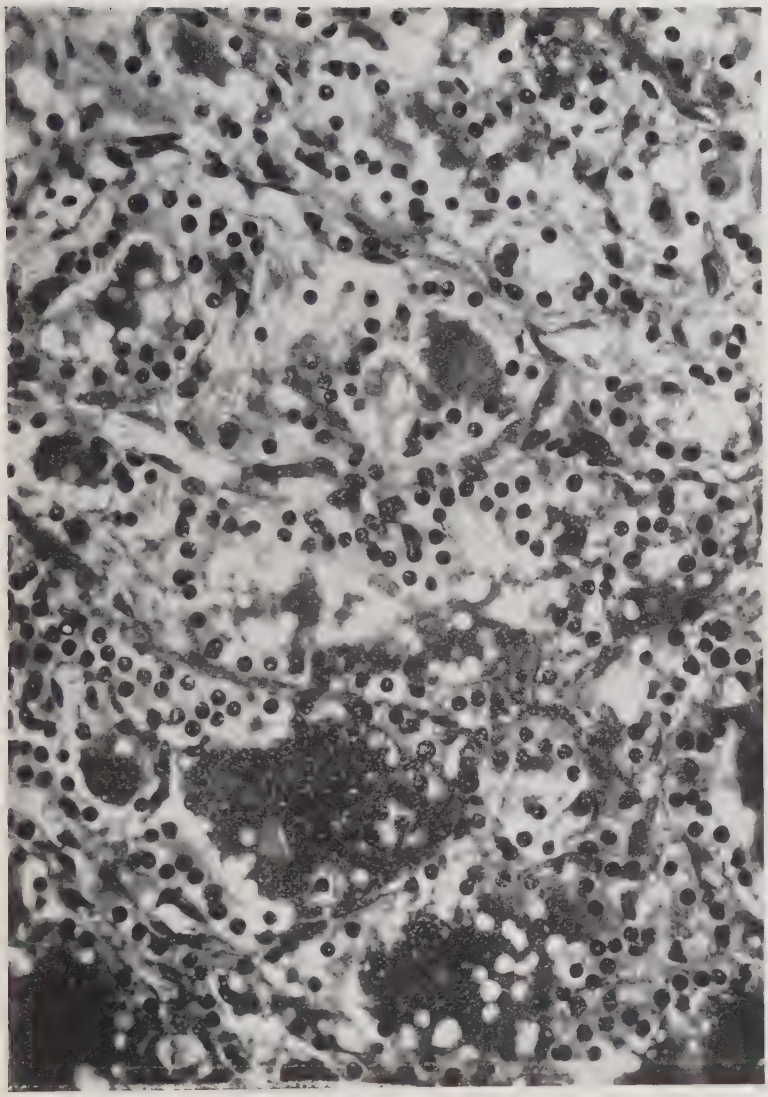


Fig. 3. CHIEN No. 584.

Glande thyroïde, 3 mois de dérivation biliaire. Puis réimplantation du canal cholédoque dans le duodénum pendant 11 jours.

La glande thyroïde est revenue à son aspect normal ou présente même des petites signes d'hyperfonctionnement. Vésicules très petites. Colloïde par endroits rare Cellules cylindriques très hautes.

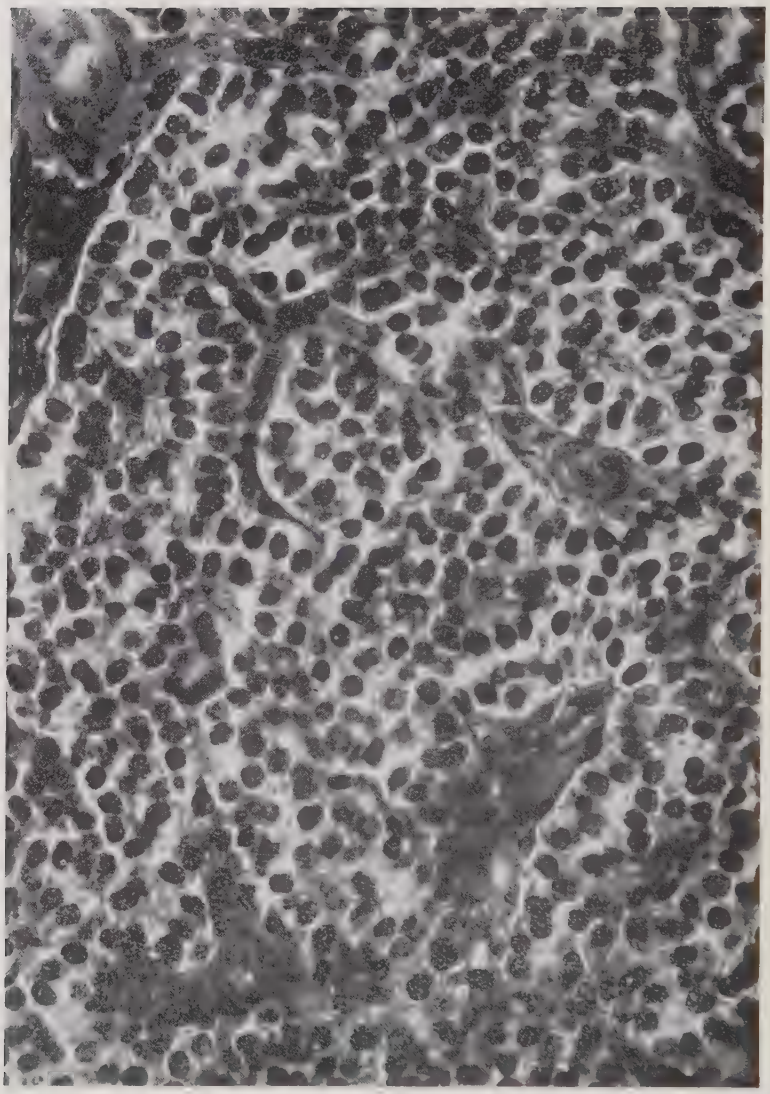
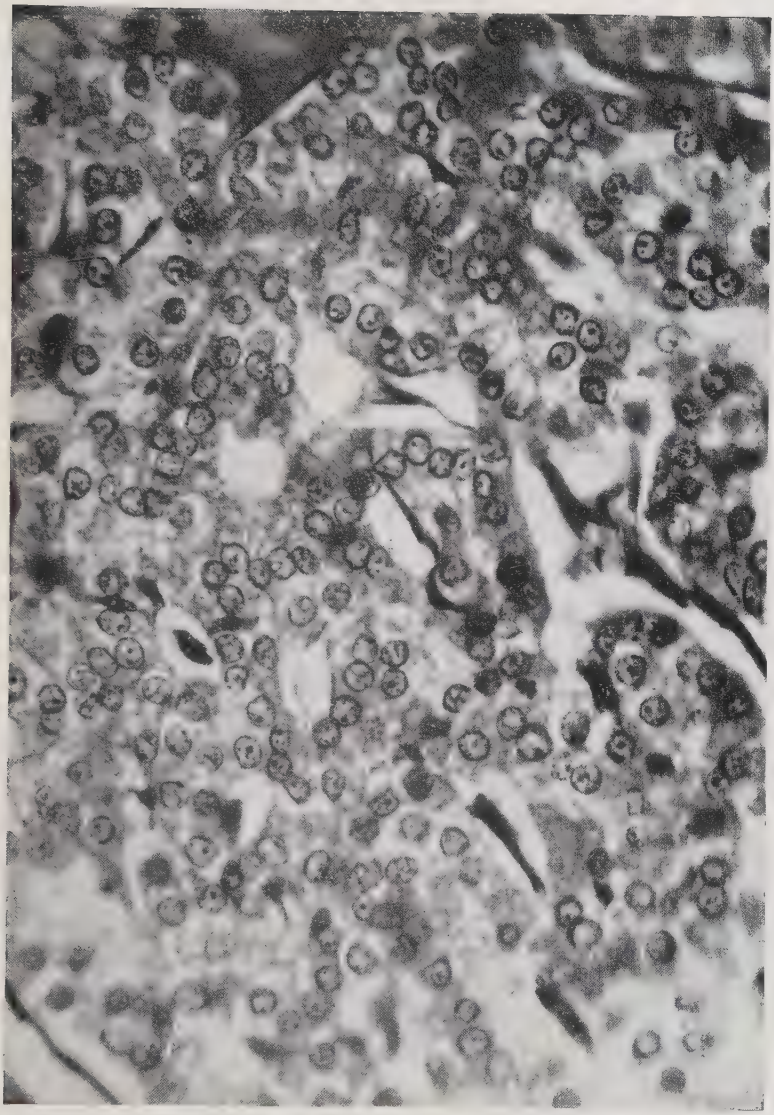


Fig. 4.

Parathyroïde d'apparence normale. Grossissement 1 à 680.



F.g. 5. CHIEN No. 551.

Parathyroïde après dérivation biliaire de six mois. — Noyaux très gros. Les cellules également sont très grosses et renferment de vacuoles ou un produit de sécrétion versé apparemment dans les interstices intercellulaires. Comparer noyaux et cellules avec ceux de la figure 4. — Grossissement 1 à 680.

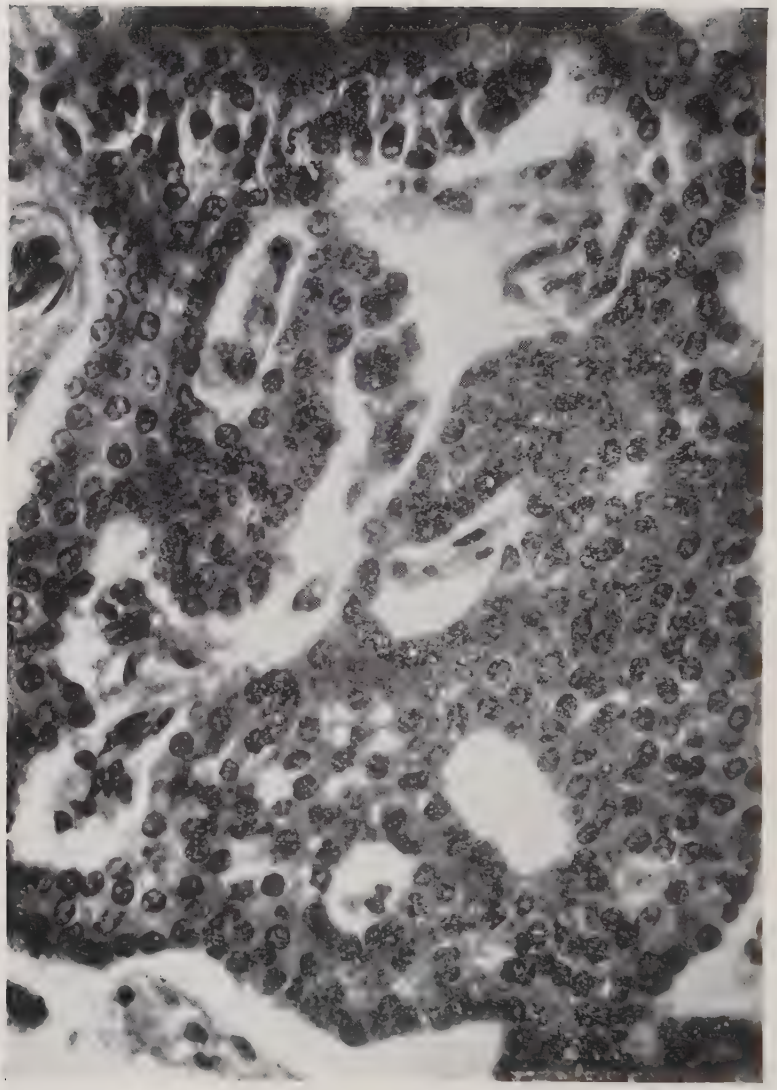


Fig. 6. CHIEN No. 560.

Dérivation biliaire de 7 mois et demi. — Cellules et noyaux très grandes. Vacuoles ou produit de sécrétion dans les cellules et dans les espaces intercellulaires. Grossissement 1 à 680.

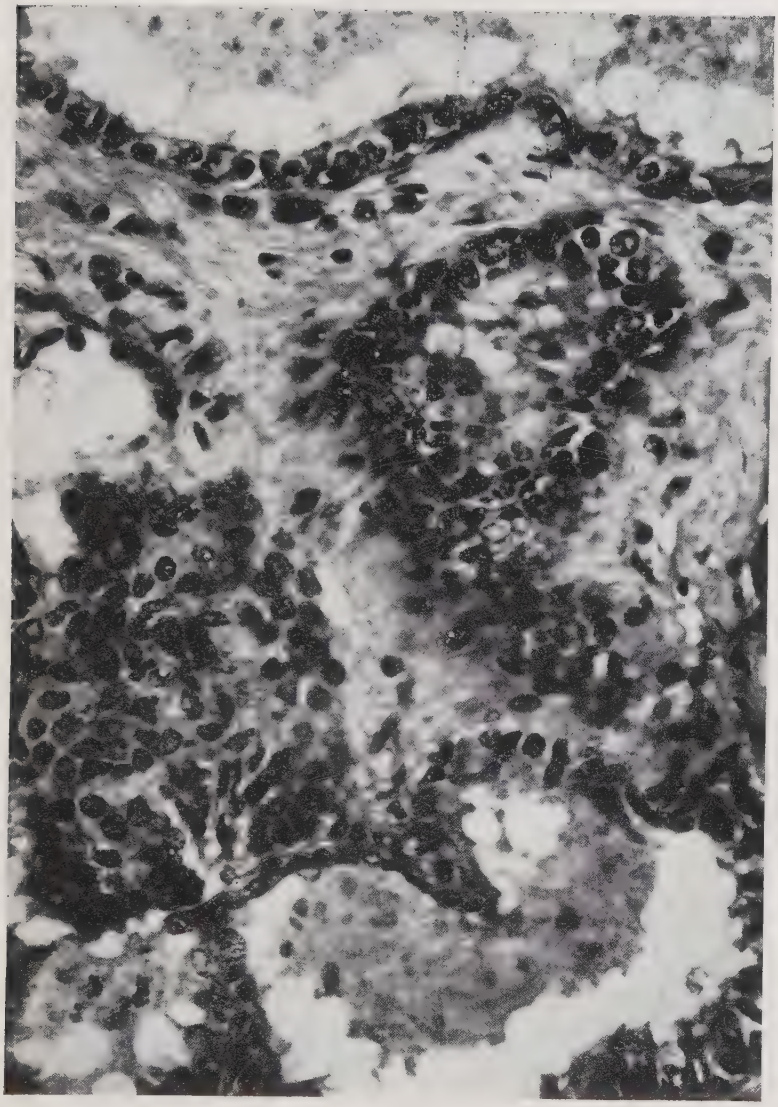


Fig. 7. CHIEN No. 560.

Dérivation biliaire de 7 mois et demi. — Autre aspect de la même parathyroïde que celui de la fig. 6. — Formation de plusieurs kystes bordés de cellules parathyroïdiennes.

Fig. 8. CHIEN No. 705.

Surrénales chez un chien ayant subi après installation de dérivation biliaire la thyro-parathyroïdectomie droite avec ligature de l'artère thyroïde supérieure gauche. Prélèvement des surrénales trois semaines plus tard. Spongiocytes très abondants. Grossissement 1 à 90.